Aus der Gastherapeutischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie, Berlin

Leiter: Oberfeldarzt Privatdozent Dr. O. Muntsch

Beiträge zur Pathologie der Augenschädigung durch Dichlordiäthylsulfid auf Grund von Tierversuchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Hermann Arnold

aus Alsenz

Tag der Promotion: ~~12. August 1937~~
1. Oktober 1937

Rinck-Druck, Berlin N 4, Invalidenstraße 102

M 286

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Priv. Doz. Dr. Muntsch

Korreferent: Prof. Dr. Löhlein

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die durch Dichlordiäthylsulfid (Gelbkreuzkampfstoff der Deutschen im Weltkrieg, Lost, Yperit, Mustardgas) am Auge hervorgerufenen Schädigungen haben im Schrifttum einen weniger breiten Niederschlag gefunden als die durch diesen Kampfstoff an der äußeren Haut und den Atemwegen entstehenden Veränderungen und Krankheitsprozesse. Hierfür dürfte nicht nur die prozentual geringere Beteiligung der Augen bei schädigender Einwirkung des Kampfstoffes gegenüber Haut und Atemwegen haftbar gemacht werden, sondern vor allem auch der Umstand, daß bei den Krankheitsfällen des Weltkrieges lediglich der Ablauf des klinischen Bildes beobachtet werden konnte, wobei oft die genaue Zusammensetzung des Kampfstoffes unergründet blieb, und daß andererseits für eine experimentelle Klärung der pathologischen Vorgänge nur das Tierauge zur Verfügung stand, von dem eine Uebertragung auf die menschlichen Verhältnisse nicht ohne Vorbehalt angängig ist. Bei der außerordentlichen Bedeutung des Gelbkreuzkampfstoffes in militärischer Hinsicht haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, ein genaueres Bild der Augenschädigungen durch Gelbkreuzkampfstoff in Versuchen am Tier zu entwerfen und insbesondere durch mikroskopische Auswertung unsere Kenntnisse zu ergänzen. Wir beabsichtigen gleichzeitig mit dieser Unterlage den Weg für eine geregelte und begründete Therapie zu bahnen.

Als erster beobachtet L e b e r die Wirkungen des Dichlordiäthylsulfids auf das Auge. Im Jahre 1887 erhielt er von v. Meyer eine Probe der von diesem soeben dargestellten neuen Verbindung. Im Rahmen seiner ausgedehnten Untersuchungen über Entzündungen und entzündungserregende Substanzen brachte er ca. $^1/_2$ bis $^1/_3$ mm^3 Dichlordiäthylsulfid in den Conjunktivalsack eines Kaninchens. Er beobachtete sofortigen Lidschluß und Rötung der Bindehaut; nach einer halben Stunde Chemosis der Conjunktiva, Rötung und Schwellung der Lider, dazu Rötung und vermehrte Absonderung der Nasenschleimhaut. Am nächsten Tage war die von kleinen Ekchymosen durchsetzte Conjunktiva so stark geschwollen, daß die Hornhaut zum größten Teil bedeckt war; die Sekretion war gering. Die Entzündung blieb lange Zeit beträchtlich stark. Auf der Conjunktiva fanden sich stellenweise fibrinöse Beläge, und

die Trübung breitete sich über die ganze Hornhaut aus. Die Lidspalte wurde auffallend eng. Nach 16 Tagen stieß sich die Haut beider Lider in Breite von 1—1,5 cm in continuo samt Haaren ab. Die bloßgelegte Fläche war bereits vernarbt. Die Bindehaut war noch mäßig gerötet, stellenweise leicht nekrotisch und sezernierte wenig. Die Hornhaut war ziemlich stark diffus getrübt. Durch Narbenretraktion entstand ein Ektropion, die Conjunktiva schrumpfte nur wenig. Nach ausgebreiteter Vaskularisation hellte sich die Hornhauttrübung bedeutend auf und nach 3 Monaten war der Prozeß ziemlich abgelaufen.

Sehr interessant ist auch die Epikrise dieses Versuches. Leber schreibt wörtlich: „Was bei diesem Versuche . . . . besonders auffällt, ist die viel größere Wirkung auf die Haut, im Vergleich mit der auf die Bindehaut. Es dürfte dies wohl dadurch zu erklären sein, daß der größte Teil des Giftes durch die Bindehaut und Tränensekretion rasch aus dem Bindehautsack entfernt wurde und auf der Lidhaut liegen blieb. Bei der ziemlich geringen Eiterung, welche die Lösung der nekrotischen Hautpartie begleitete, war natürlich die Mitwirkung der Mikroben nicht ausgeschlossen, sodaß der Versuch hierüber keinen Aufschluß gibt." —

Ueber die Wirkung des Gelbkreuzkampfstoffes auf das Tierauge finden sich eine Reihe von Arbeiten in der deutschen und amerikanischen Literatur aus der Zeit des Weltkrieges. Als Versuchstiere wurden Katzen, Hunde, Affen und Kaninchen verwendet. Die Einwirkungen des Stoffes in dampfförmigem Zustande standen dabei im Vordergrunde des Interesses. Wessely beobachtete in 6 Versuchen bei Katzen eine sehr wechselnde Wirkung, die er auf das häufige Zukneifen der Augen im Gasraum zurückführt. Es kam dabei fast regelmäßig zu einem Epitheldefekt der Cornea und einer Trübung im Lidspaltenbereich, zu einer hochgradigen Hyperämie der Bindehaut, zu verstärkter Absonderung und nekrotischen Prozessen. Gelegentlich entstanden sekundäre eitrige Hornhautgeschwüre.

Das mikroskopische Bild zeigte nekrotische Prozesse an der Hornhaut, starke seröse Durchtränkung der Bindehaut und Erweiterung und Hyperämie im Gebiet der vorderen Ciliargefäße, die sich bisweilen auf die rückwärtigen Teile der Uvea und die Netzhautgefäße erstreckten.

An Hand von 3 Versuchen beschreibt Wessely die Wirkung des Dichlordiäthylsulfids auf das Hundeauge. Bei Einwirkung eines c.t-Wertes von 750—1500 zeigten sich nach 2 Stunden stärkste

ciliare Injektion und heftigster Reizzustand, (Zukneifen des Auges und ausgesprochene Lichtscheu), ganz enge Pupillen und feinste oberflächliche und tiefliegende Hornhauttrübungen. Nach 7 Stunden sind die Wirkungen noch ausgesprochener. Nach 24 Stunden: Die Hunde sind nicht mehr so lichtscheu, die Pupillen weniger eng. Das ganze Hornhautepithel ist uneben, das Parenchym tief fleckig getrübt. Nach 48 Stunden: Bleigraue Trübung der Hornhaut und vollkommener Epithelverlust. Keine nekrotischen Prozesse der Bindehaut, dagegen fortschreitende Nekrose der Hornhaut. Unter Umständen kommt es zur Perforation. Anderenfalls wird, unter starker Vaskularisation vom Rande her, die Hornhauttrübung immer dichter und das nekrotische Gewebe durch Narbengewebe ersetzt. In den folgenden Wochen wird die Trübung aufgehellt, doch bleibt ein Leukom zurück.

Mikroskopisch findet sich auf dem Höhepunkt der Erscheinungen die Cornea von Epithel fast entblößt, gequollen, bis in die tiefsten Schichten nekrotisch und von dichten Rundzellen intralamellär durchsetzt, unter Umständen zentral völlig eingeschmolzen. Die innere Hyperämie des Auges ist außerordentlich; die Ciliarfortsätze zeigen mit geronnenem Eiweiß gefüllte Blasen. Das Kammerwasser hat hohen Eiweißgehalt. Ueber die Ergebnisse zweier Versuche an Hunden berichtet H e i t z m a n n. Während bei Katzen (1000 ct) keine Augenschädigungen beobachtet wurden, zeigte sich bei einem Hund (3750 ct) nach 24 Stunden Trübung beider Hornhäute. Nach 48 Stunden bestand eitrige Conjunktivitis; nach etwa 100 Stunden ging das Tier ein. Sektionsbefund: Borken an den Lidrändern, dunkelrote, geschwollene Bindehäute, Trübung beider Hornhäute mit je einem zentralen Defekt, eitriges Exsudat in der vorderen Augenkammer.

Bei einem anderen Hund (ct = 1500) waren am nächsten Morgen die Bindehäute gerötet. Im Laufe des Tages beginnende eitrige Sekretion der Bindehaut und Trübung der Hornhaut. Tod nach 3 Tagen. Sektionsbefund: An den Lidrändern Borken, Bindehäute stark gerötet, blutig gefleckt; in der Umgebung der Hornhäute blaurote Flecken; die Hornhäute völlig trübe.

Mikroskopische Befunde: Bei beiden Tieren massenhafte Durchsetzung der Hornhaut mit Leukocyten. In der vorderen Augenkammer finden sich beim ersten Tier Leukocytenhaufen, Fibrin und zahlreiche rote Blutkörperchen. Die Bindehäute sind außerordentlich hyperämisch und zellig infiltriert. Beim zweiten Tier ist die Hornhaut im Lidspaltenbereich ihres Epithels beraubt. Es finden sich zahlreiche neugebildete Capillaren und Blutungen.

Zusammenfassend stellt Heitzmann den Krankheitsverlauf folgendermaßen dar: Nach 24 bzw. 48 Stunden eitrige Conjunktivitis mit pericornealen Blutungen. Bei beiden Tieren nach 24 Stunden Trübung der Hornhaut, an die sich nach 3 bzw. 5 Tagen eine schwere parenchymatöse Keratitis anschließt.

An Affen beobachtete Wessely bei ct = 1500 noch keinerlei Reizerscheinungen. Nach 5—7 Stunden zeigt sich eine leichte Pupillenverengerung und bei Betrachtung mit der Binokularlupe erste Epitheltrübungen. Nach 24 Stunden: Starke Schwellung von Lid und Bindehaut und totale hauchige Trübung der Hornhaut. Das Hornhautepithel färbt sich intensiv mit Fluoreszin, ist also aufs schwerste geschädigt. Nach 48 Stunden ist das Epithel total abgestoßen; die Hornhaut ist infolgedessen uneben und zeigt intensive tiefe Parenchymtrübungen. Keine Aenderungen am Augenhintergrund. Nach 4 Tagen beginnende Regeneration des Hornhautepithels vom Rande aus. Die Nekrose des Corneaparenchyms nimmt weiter zu. Bei regelmäßiger Auswaschung bleiben geschwürige Prozesse aus. Im weiteren Verlaufe bilden sich starke Narbentrübungen der Hornhaut.

Bei ct = 750 macht sich erst nach 24 Stunden geringe Bindehautrötung und Absonderung und eine deutliche Hornhauttrübung bemerkbar. Die Corneaveränderungen verlaufen in gleicher, jedoch etwas gemilderter Form, wie bei ct = 1500.

Das mikroskopische Bild zeigt vor allem nekrotische Veränderung der Cornea, die im Lidspaltenbereich bis zur Descemetschen Membran reichen; später starke Leukocyteneinwanderung. Die Kammer enthält eiweißreiche, zum Teil auch zellreiche Flüssigkeit. Die Ciliarfortsätze zeigen mit Eiweiß gefüllte Epithelblasen. Die ganze Aderhaut ist strotzend mit Blut gefüllt. Die Netzhautgefäße sind erweitert, und es finden sich sogar Blutextravasate, unter Umständen auch schwere Strukturschädigungen der Netzhaut. Die Wirkung des dampfförmigen Kampfstoffes in Mengen von ct = 500—1500 untersuchte Wessely an 15 Kaninchen. Nach 5 Stunden beobachtete er Rötung und Schwellung der Bindehaut und erhöhte Sekretion, nach 7 Stunden kleinfleckige Epitheltrübungen. Nach 24 Stunden zeigte sich eine blaugraue Trübung der Hornhaut im Lidspaltenbereich, die sich aus einer oberflächlichen Epitheltrübung und tiefen, kleinfleckigen Parenchymtrübungen zusammensetzte. Die Descemetsche Membran zeigte leichte Faltenbildung und das Epithel einzelne Defekte. Eine Pupillenverengerung wurde nicht nachgewiesen. Am 3. Tage fand sich ein großer Epitheldefekt im Lidspaltenbereich; die Hornhauttrübung und die

nekrotische Conjunktivitis hatten zugenommen. Im weiteren Verlaufe erneuerte sich das Hornhautepithel von den Randpartien aus und die Hornhauttrübung hellte sich langsam auf. Gelegentlich traten Hornhautgeschwüre auf, doch kam es bei keinem der 15 Kaninchen zur Perforation. Nach 10—14 Tagen waren meist die Hornhäute schon merklich aufgehellt; doch blieben teilweise starke Hornhauttrübungen zurück.

Die mikroskopische Untersuchung ergab am 3.—4. Tage einen vollkommenen Epitheldefekt im Lidspaltenbereich und tiefgehende Nekrosen der Hornhautgrundsubstanz (Aufhebung der lamellären Struktur, geringe Färbbarkeit und Zugrundegehen der fixen Hornhautzellen). Der Eiweißgehalt des Kammerwassers war vermehrt. Das die Gefäße der Iris umgebende Gewebe zeigte eine glasige Beschaffenheit. In den Irisgefäßen finden sich außergewöhnlich viele eosinophile Leukozyten. Linse, Glaskörper und Netzhaut waren frei von Veränderungen.

Ein einziger Versuch Wesselys untersuchte die Wirkung eines Tropfens einer 10 % ätherischen Lösung von Dichlordiäthylsulfid (ca. 3 mg) im Conjunktivalsack. Es wurde beobachtet: Eine fast vollständige Nekrose der Hornhaut, höchstgradige Hyperämie der Iris und Aderhaut, sowie Veränderungen im Sinne einer Nekrose. Besonders fielen große, mit geronnenem Eiweiß gefüllte blasenförmige Abhebungen des Epithels im Bereiche der Ciliarfortsätze auf. Auch Büscher schildert in seinem Werk „Grün- und Gelbkreuz" die Wirkung des Dichlordiäthylsulfids am Kaninchenauge: Ein Tropfen des Stoffes erzeugte zunächst Lichtscheu und Zukneifen der Augen. Nach 20 Minuten war das Oedem so stark, daß das Auge in der Tiefe nicht mehr zu sehen war und daß der Kopf des Tieres verdickt erschien. Nach 24 Stunden Rückgang der Schwellung; die Hornhaut ist in ihrer ganzen Ausdehnung stark getrübt, „überall im ganzen Auge heftigste Entzündung und Zerstörung, in den nächsten Tagen zum Teil nekrotischer Zerfall des Auges und damit Erblindung."

So zutreffend die Beobachtungen Büschers über die Wirkung des Giftes in den ersten 24 Stunden sind, so fordert doch die summarische Behandlung der Wirkung „in den nächsten Tagen" zu einer Kritik heraus. Schon Leber hatte ja (siehe oben) festgestellt, daß die Wirkung des Dichlordiäthylsulfids auf das Auge geringer ist als auf die Haut. Auch bei unseren eigenen Versuchen wurde in keinem Falle ein „nekrotischer Zerfall in den nächsten Tagen" beobachtet.

Die ausgedehntesten und tief schürfendsten Versuche wurden in den letzten Kriegsjahren durch Warthin, Weller und Hermann in den Vereinigten Staaten von Nordamerika durchgeführt. Ihre Hauptergebnisse waren folgende: Nach 1—2 Minuten erzeugte Dichlordiäthylsulfid deutliche Reizung der Conjunktiva mit Vermehrung der Tränensekretion. Nach 30 Minuten fand sich eine starke Hyperämie, nach 12 Stunden eine gut ausgeprägte Chemosis. Subconjunktivale Hämorrhagien zeigten sich nach etwa 10 Stunden. Der einzige Unterschied zwischen gasförmiger und flüssiger Applikation bestand darin, daß bei ersterer zunächst ein Oedem der Conjunktiva bulbi, bei letzterer ein Oedem der Conjunktiva palpebralis zuerst feststellbar war. Innerhalb der ersten 5—6 Stunden bildet sich eine wolkige Trübung der Cornea, der Ausdruck einer beginnenden Cornea-Nekrose. Nach 8 Stunden hat die Cornea ein porzellanartiges Aussehen mit charakteristischer blau-weißer Farbe. In der 5. Stunde ist ein starkes, serös eitriges Exsudat vorhanden. Nach etwa 10 Stunden sind die Lider gewöhnlich durch das Sekret verklebt und lassen sich nur mit Gewalt öffnen. Werden die Augen öfter gereinigt, so wird das Stadium der eitrigen Exsudation bedeutend abgekürzt. Mit dem Schwinden des Oedems entstehen charakteristische Runzeln des Oberlides mit nachfolgendem Ek- oder Entropion am 5. bis 6. Tag. Um dieselbe Zeit zeigt sich am Unterlid ein rundes Ektropion. Lidhaare und Hauthaare, manchmal um die ganze Orbita herum, fallen aus.

Mit dieser Schilderung stimmen die Beobachtungen, die wir bei unseren Kaninchenversuchen machten, im großen und ganzen überein.

Es wurden zwei Versuchsreihen durchgeführt; die Tiere der einen Reihe wurden in entsprechenden Zeitabständen verlostet und getötet. Augen und Lidapparat wurden mikroskopisch verarbeitet. Die Tiere der anderen Reihe blieben am Leben, um an ihnen den Verlauf der Erscheinungen makroskopisch beobachten zu können. Die Einverleibung des Kampfstoffes geschah folgendermaßen: In einer Pipette wurden jedesmal 0,008 cm^3 des unverdünnten Stoffes aufgezogen. Durch eine Hilfsperson wurden beide Lider auseinandergezogen, wobei der untere Bindehautsack etwas klaffte. Hierauf wurde die Kampfstoffmenge auf die Cornea aufgetropft; der Kampfstoff floß dann über die Cornea herunter in den Bindehautsack. Nach etwa 10 sec. wurden die Lider losgelassen. Die Tiere schlossen dann die Lider und wurden in den Käfig zurückgesetzt, wo sie die Augen unter häufigem Blinzeln gewöhnlich wieder öffneten. In einigen Fällen jedoch ließen die Tiere unmittelbar nach der Einträufelung des Kampfstoffes ein lautes Klagen vernehmen.

Dies ist sehr auffallend; denn einmal ist das Klagen der Kaninchen an sich schon selten. Zum anderen ist aber die völlige Schmerzlosigkeit der primären Einwirkung des Kampfstoffes allgemein beschrieben und bekannt, und die feldmäßige Brauchbarkeit des Dichlordiäthylsulfids als Kampfstoff beruht ja zu einem Teil darauf. Bei einem Selbstversuch (Auftropfen von Dichlordiäthylsulfid auf den Arm) konnte beobachtet werden, daß nach etwa 10 Min. gleichzeitig mit Ischämie des betroffenen Gebietes, eine leichte Empfindungslosigkeit sich einstellte. Für das Klagen der Tiere konnten wir keinerlei Erklärung finden.

Nach **8 Minuten** zeigte sich eine beginnende Oedembildung und Rötung der Bindehaut. Schon nach **15 Min.** besteht eine dicke bullöse Conjunctivitis. Beide Lider sind nach außen vorgewölbt; die Wimpern sind verklebt. Nach **20 Min.** sind die Blasen so angewachsen, daß beim Auseinanderziehen der Lider nur ein kleines Stückchen der Hornhaut sichtbar wird.

Nach **35 Min.** ist das Bild bei den einzelnen Tieren etwas unterschiedlich. Bei allen hat die Blasenbildung noch zugenommen, z. T. so sehr, daß die Umschlagstelle der Conjunktiva bis zum Limbus aufgebläht ist. Es findet sich eine mäßige conjunktivale und geringe ciliare Injektion, teilweise auch eine leichte Verengerung der Pupille, die aber in der nächsten halben Stunde wieder zurückgeht.

Nach **1 Stunde** ist die Conjunktiva eine einzige Blase. Die ciliare Injektion hat zugenommen und der Tränenfluß ist verstärkt. Die Tiere sind noch munter und fressen.

Nach **2 Stunden** klaffen die Lider durch die starke Schwellung. Die Hornhaut zeigt einen ganz feinen bläulichen Schimmer.

Nach **4 Stunden** findet sich eine leichte graublaue Hornhauttrübung und verstärkte Gefäßfüllung. Aus dem dauernd geschlossenen Auge fließt ein weißes, zähes Sekret. Die Pupille zeigt bis jetzt keine Veränderungen.
(s. Anhang Bild 1.)

Nach **21 Stunden** finden sich auf den Blasen der Bindehaut allenthalben kleine Blutungen. Das Auge sondert ziemlich viel Flüssigkeit ab. Die Lider sind durch reichliche Mengen einer gelbweißen Schmiere verklebt, die aus zelligen Bestandteilen und Fibrin besteht. Die Cornea zeigt eine matt-graublaue Farbe. Ihre Oberfläche ist bei fokaler Beleuchtung und Lupenbetrachtung deutlich uneben und erscheint wie mit ganz feinem Sand bestreut. Die Pupille ist nicht verengt.

Nach **2 Tagen** sondert das Auge reichlich wässriges Exsudat

ab, in dem vereinzelte Flocken schwimmen. Bei anderen Tieren ist das Auge dick verklebt mit weiß-gelben Krusten, die sich auch im Fell unterhalb des Auges gebildet haben. Drückt man auf das Oberlid, so quillt ein dickes, zähes, weißgelbes Sekret aus der Lidspalte. Das Nasenloch auf der Seite des kranken Auges ist mit einem gelbweißen Sekret behaftet. Wieder ein anderes Tier zeigt nur mäßige Augensekretion und keine Nasensekretion. Die Conjunktiva ist in diesem Falle von einer dicken, glasigen Beschaffenheit. Dieses Tier verendet am 7. Tage.

Nach **3 Tagen** hat die Augen- und Nasensekretion schon abgenommen. Tiere sind munter und fressen. Die Cornea ist so getrübt, daß bei intensiver Beleuchtung die Iris gerade noch durchschimmert. Auf der Cornea finden sich keine größeren Ulcerationen. Bei leichtem Druck auf die verklebten Lider entleert sich viel flockig getrübtes Sekret.

Nach **4 Tagen**: Die Lidspalte ist so verkrustet, daß es auch beim vorsichtigen Oeffnen zu Blutungen am Lidrand und Lidwinkel kommt.

(s. Anhang Bild 2.)

Nach **6 Tagen**: Augen und Nasenlöcher sind stark verkrustet. Nach Ausspülung der Augen mit lauwarmem Wasser findet sich die Cornea im unteren Teil ($^1/_3$—$^2/_3$) vollkommen weiß und undurchsichtig, während der obere Teil mehr blau gefärbt ist. Die Hornhaut wird zum größten Teil durch die Nickhaut überdeckt, so daß zur Betrachtung der Cornea immer erst die Nickhaut mit einem Instrument zurückgezogen werden muß. Hierbei zeigt sich, daß der schwarze Saum der Nickhaut nur noch teilweise erhalten ist. Die Bindehaut ist porzellanweiß; die Lidränder zeigen z. T. schmierige Granulationen.

Am **7. Tage** verendete ein (schon oben erwähntes) Tier. Die Sektion ergab eine Perforation der Cornea. Die vordere Augenkammer enthielt ein kuchenartiges Empyem. Beim Anschneiden des Bulbus entleerte sich eine graubraune stinkende Flüssigkeit. Die Meningen waren normal, die Nase ohne Befund. Auch sonst zeigte das Tier keine krankhaften Veränderungen.

Nach **10 Tagen**. Auge dick verklebt und verkrustet. Die Hornhaut ist weiß, weich und etwas glasig. Der Conjunktivalsack enthält etwas pastenartige weiße Schmiere.

Nach **14 Tagen**: Die äußere Haut der Lider löst sich ab. Die Hornhaut zeigt eine derbe streifige Trübung. Bei einem Kaninchen

findet sich ein Ulcus corneae, das sich nach **25 Tagen** als eine kleine blasige Vorwölbung der Cornea darstellt; die Cornea ist dabei oben rot-grau gefärbt, unten etwa heller grau. Die Haut ist samt Fell in weitem Umkreis um das Auge abgelöst, unten bis zur Mandibel, vorn bis zur Nase. Es ist dabei zweifelhaft, ob diese Hautablösung durch das aus dem Auge durch den Tränenfluß ausgeschwemmte Dichlordiäthylsulfid, oder durch die Verkrustung und sekundäre Prozesse hervorgerufen ist. Bei einem anderen Tiere fand sich nach **20 Tagen** eine linsengroße, unregelmäßig geformte, weißgraue Vorwölbung (anscheinend Prolaps der Iris), Etwas oberhalb fand sich eine zweite, kleine, klare, blasige Vorwölbung der Cornea. Es ist dabei unklar, ob diese schweren Hornhautaffektionen auf das Konto des Dichlordiäthylsulfids zu setzen sind, da die Augen nicht gepflegt wurden und bei der starken Verschmutzung eine sekundäre Infektion sehr wahrscheinlich ist.

Zur Erläuterung des Krankheitsverlaufes mögen 3 Gewichtskurven dienen, (s. Anhang).

Von der Gewichtskurve aus betrachtet, ist also der eigentliche Höhepunkt der Dichlordiäthylsulfid-Erkrankung am 4. Tage erreicht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der geschädigten Augen war vor allem die große Ungleichheit und Unregelmäßigkeit der Erscheinungen auffallend. Obwohl eine gleichmäßige Versuchsreihe angelegt war, wurden doch sehr weit auseinandergehende Befunde bei zeitlich sehr eng zusammenliegenden Versuchen erhoben. Diese Unterschiede sind bei Mensch und Tier auch in der Hautwirkung des Dichlordiäthylsulfids bekannt, z. B. die Abhängigkeit der Wirkung von der Pigmentation des Individuums. Zur Ausschaltung dieser möglichen Versuchsfehlerquelle wurden möglichst gleich stark pigmentierte, graubraune Kaninchen benutzt. Eine sehr wichtige Rolle spielen ferner die individuellen Unterschiede für die Wirkung des Gelbkreuzkampfstoffes, die Disposition des einzelnen. Für die verschiedenartige Wirkung am Auge dürfte jedoch der Hauptgrund in der Unmöglichkeit zu suchen sein, die gesamte eingeträufelte Kampfstoffmenge stets zur vollen Geltung zu bringen. Sobald nämlich die kleine Menge Dichlordiäthylsulfid auf die Cornea aufgetropft ist, entzieht sie sich unserem Einflusse. Manchmal wird sie zum großen Teil durch den Tränenstrom aus dem Auge wieder ausgeschwemmt, manchmal

dagegen bleibt sie ohne jeden Verlust unter den Lidern liegen und entfaltet ihre volle Wirkung.

An der Bindehaut ergibt sich folgender mikroskopischer Befund:

½ Stunde: Die Kapillaren sind stark gefüllt. Es findet sich ein beträchtliches Oedem, doch besteht noch kein Austritt von Erythrocyten.

1 Stunde: Starkes Oedem. Einzelne oberflächliche und tiefe Gefäße zeigen Austritt von Erythrocyten.

1½ Stunden (Nr. 4 l. Präp.): Auf der Nickhaut liegen kleine Flekken, die aus Epithelien und Fibrin bestehen. Starkes Oedem. Geringe Blutaustritte.

2 Stunden (Nr. 3 r. Präp.): Hyperämie und Oedem.

3 Stunden (Nr. 2 r. Präp.): Sehr starkes Oedem; fibrinöse Beläge und einzelne Blutaustritte.

3½ Stunden (Nr. 2 l. Präp.): Hyperämie und starkes Oedem. Keine Blutaustritte. Stellenweise starke Füllung der Schleimzellen.

4 Stunden (Nr. 1 r. Präp.): Starkes Oedem, Hyperämie und Blutaustritte. Auf der Schleimhaut liegen Flocken, die aus Fibrinfäden, kleinen Rundzellen, Epithelien und dicken runden Schleimzellen bestehen.

6 Stunden (Nr. 11 Präp.): Es finden sich zahlreiche große Blutaustritte. Auf der Conjunktiva liegen Epithelabschilferungen und Fibrinabscheidungen in Form dünner Membranen. Im ödematösen subconjunktivalen Bindegewebe etwas vermehrte Leukocyten.

6 Stunden (Präp. Nr. 23): Geringe Blutungen. Im übrigen wie das vorige Präparat.

8 Stunden (Präp. Nr. 12): Starke Füllung der Gefäße, aber nur geringe Blutaustritte. Das Epithel ist stellenweise zerstört und die Oberfläche hat sich mit einer dicken Fibrinschicht bedeckt. In den Buchten der Bindehaut finden sich Fibrinfäden mit Zellen (s. Anhang Bild 3).

11 Stunden (Präp. Nr. 13): Es finden sich Blutungen unter dem Epithel, die auch durch das Epithel bis in das abgeschiedene Fibrin reichen. Das Epithel hebt sich in großen Flächen ab (s. Anhang Bild 4).

14 Stunden (Präp. Nr. 32): Geringe Erscheinungen: Mäßige Hyperämie und Oedem.

20 Stunden (Präp. Nr. 33): Das Epithel ist sehr schadhaft, Blutungen.

24 Stunden (Präp. Nr. 15): In den Buchten ist das Epithel in Auflösung; zwischen den Schollen liegen (wie bei Nr. 13, 11 Stunden) Erythrocyten.

24 Stunden (Präp. Nr. 22): Ausgedehnte Blutungen im Gewebe. Die Epitheldecke ist sehr schadhaft (s. Anhang Bild 5).

30 Stunden (Präp. Nr. 21): Massenhafte ausgedehnte Blutungen (s. Anhang Bild 6).

36 Stunden (Präp. Nr. 16): Zell- und Fibrinauflagerungen. Unter dem Epithel finden sich keine Blutungen, dagegen ist der Lidmuskel stellenweise mit Blut infiltriert (s. Anhang Bild 7). Das Epithel ist stark defekt.

48 Stunden (Präp. Nr. 17): Zahlreiche Erythrocyten liegen weit verstreut unter den Epithelresten. Der größte Teil des Epithels ist abgelöst.

60 Stunden (Präp. Nr. 18): Das Epithel löst sich in großen Fetzen ab. Die Zellen im ödematösen subconjunktivalen Bindegewebe sind stark vermehrt.

72 Stunden (Präp. Nr. 19): An der Innenfläche des Oberlides ist das Epithel vollständig verloren gegangen; in den obersten Bindegewebsschichten finden sich dürftig Petechien.

100 Stunden (Präp. Nr. 20): Es findet sich eine starke Zellvermehrung im Bindegewebe. Das Epithel ist fast vollkommen zerstört.

Hornhaut.

An der Cornea lassen sich innerhalb der ersten 3 Stunden im mikroskopischen Bild noch keine Veränderungen nachweisen. Erst bei den Präparaten, die einer $3^1/_2$ bzw. $4^1/_2$ stündigen Einwirkung entsprechen, sind einzelne Zellen des Corneaepithels losgelöst, hängen aber noch lose im Zellverband. Nach 6 Stunden zeigt die Cor-

nea eine Auflockerung der obersten Zellagen und ein leichtes Oedem des Hornhautparenchyms, ein Zustand, der auch noch nach 8 Stunden vorhanden ist. Ausbrüche einzelner Zellen aus der obersten Lage finden sich nach 11 Stunden. Auch nach 14 Stunden bietet sich dieses Bild. Nach 18 Stunden ist die Hornhaut aufs schwerste geschädigt. Auf dem Scheitel der Hornhaut fehlt das Epithel z. T. ganz, teilweise ist noch die basale Zellage erhalten; doch lassen sich auch schon stellenweise die Kerne dieser Zellen schlecht oder überhaupt nicht färben. Es ist also auch in der Basalzellage die Nekrose im Fortschreiten (s. Anhang Bild 8).

In den Randpartien der Cornea ist dieser Prozeß nicht so rasch fortgeschritten. Es finden sich dort Stellen, an denen noch die oberen Schichten des Epithels erhalten sind und andere, an denen sich gerade diese oberen Schichten von der basalen Lage abstoßen (s. Anhang Bild 9).

20 Std., 24 Std., 30 Std.: Die Präparate bieten alle etwa das gleiche Bild. Das Epithel ist bis auf Reste an der Peripherie der Cornea verschwunden. Die vorderen Cornealamellen sind gequollen und wellig. Im Gegensatz hierzu findet sich bei dem Präparat nach 36 Std. Einwirkung der zentrale Teil der Cornea noch von einer durchgehenden Zellage bedeckt, während die Peripherie vollkommen von Epithel entblößt ist. Auch hier sind die oberen Corneaschichten gequollen (ödematös) und gewellt. Bereits nach 11 Std. wurde eine beginnende Rundzelleneinwanderung festgestellt. Diese hat jetzt an Stärke schon beträchtlich zugenommen. 48 Std.: Das Epithel ist am unteren Hornhautrande vollkommen zerstört, während es am oberen Rande noch ziemlich gut erhalten ist.

In die mittlere Schicht der Cornea sind Rundzellen bis zur Mitte eingewandert, die in einem anfangs breiten, und dann immer dünner werdenden Strom sich von dem schwerer geschädigten Rande her ergießen. Im Zentrum der Cornea sind die Rundzellen gegenüber den unregelmäßig geformten Zellelementen noch weit in der Minderzahl. 60 Std.: Auf dem Scheitel der Cornea sind noch einige kleine Epithelinseln und einzelne Zellen vorhanden. Vom unteren Hornhautrande aus hat eine starke Zelleinwanderung stattgefunden. Auch die vordere Kammer ist mit Zellen angefüllt, größtenteils Leukocyten, teilweise auch Erythrocyten und Endothelien (s. Anhang Bild 10).

72 Std.: Die Erscheinungen sind bedeutend weniger ausgeprägt, als bei dem 60 stündigen Präparat. Die Zellinfiltration der

Cornea ist bedeutend geringer, auch finden sich in der vorderen Kammer nur vereinzelte Zellen. 100 Std.: Das Bild der Cornea entspricht etwa dem nach 60 Std. Losteinwirkung: Einzelne Epithelreste sind noch vorhanden, die Zelleinwanderung ist bedeutend, erreicht jedoch nicht die Stärke, wie wir sie bei dem 60 stündigen Präparat sahen. Das Hypopyon ist beträchtlich.

An Iris und Ciliarkörper wurde folgender Verlauf festgestellt: Nach 2 und 3½ Std. findet sich eine mäßige Hyperämie der Iris und der Proc. ciliares; nach 4½ Std. sind die Gefäße stark gefüllt. Zwischen den Präparaten (6 Std. und 8 Std.), die vom gleichen Tier stammen, findet sich eine deutliche Zunahme der Hyperämie. Es ist jedoch noch nicht zum Austritt von Blutzellen gekommen. Nach 11 Stunden sind die Gefäße der Proc. ciliares übermäßig gefüllt und stellenweise Erythrocyten ausgetreten. Im weiteren Verlauf ist das Verhalten von Iris und Ciliarkörper sehr wechselnd. Selbst bei schwersten Schädigungen von Hornhaut und Bindehaut findet sich in manchen Fällen kaum eine Veränderung der Uvea, oder aber es kommt auch hier zu ausgedehnten Blutaustritten, Oedem und blasigen Auftreibungen.

Bereits von Wessely und Heitzmann wurde diese Bildung von Blasen in den Ciliarfortsätzen beschrieben, die mit geronnenem Eiweiß gefüllt waren. Auffallenderweise finden sich in Arbeiten Warthins und Gen. keine Angaben darüber.

Wir beobachteten an mehreren Tieren das Auftreten dieser Erscheinung. Frühestens nach etwa 18 Stunden zeigen sich kleine Abhebungen des Epithels. Bei stärkerer Abblendung erwies sich der die Blasen füllende klare Stoff von einer gewissen tropfigen oder fädigen Struktur, was darauf hindeutet, daß es sich um geronnenes Eiweiß handelt. Bemerkenswert ist die enge Nachbarschaft, die zwischen diesen Blasen und den kleinen Venen besteht. Gerade in Bild 11 (s. Anhang) (18 Std.) glaubt man einen ununterbrochenen Uebergang aus dem Gefäßlumen in das Blasenlumen zu sehen. Diese Wechselbeziehung läßt sich auch im nächsten Stadium beobachten. Die Blasen haben an Größe bedeutend zugenommen; zwischen den geronnenen Eiweißmassen liegen vereinzelte Erythrocyten, während in den Randpartien sich reichliche Blutaustritte finden. Diese Blutungen liegen dicht geschart um die kleinen Gefäße. Z. T. ist durch die starke Ueberdehnung die Blasenwand undicht geworden und der Inhalt tritt in die vordere Kammer aus (s. Anhang Bild 12).

Die Blutaustritte in den Proc. ciliares lassen sich besonders schön bei den Albinokaninchen darstellen. Es ist dabei jedoch zu beachten, daß die Lostwirkung an unpigmentierten Kaninchen bedeutend stärker ist, als an den in den übrigen Versuchen benutzten graubraunen Tieren. Das Albinotier wurde in der üblichen Art verlostet (nur an einem Auge!), nach 27 Std. getötet und beide Augen in Gelatine eingebettet. Die vorderen Kalotten wurden dann im durchfallenden Lichte fotografiert (s. Anhang Bild 13). Auf diese Weise ließen sich die Blutungen in den Processus ciliares sehr gut darstellen.

Unsere Versuche haben nichts wesentlich Neues gegenüber dem bisherigen Schrifttum gebracht; sie dürften trotzdem bei der Reichhaltigkeit der Beobachtungen und der der bildlichen Erfassung zum tieferen Verständnis der Gelbkreuzkampfstoffwirkung am Auge beitragen und damit den beabsichtigten Zweck erfüllen.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Oberfeldarzt Priv.-Doz. Dr. O. Muntsch verpflichtet für die Ueberlassung des Themas und die Ermöglichung der Tierversuche in der Gastherapeutischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie.

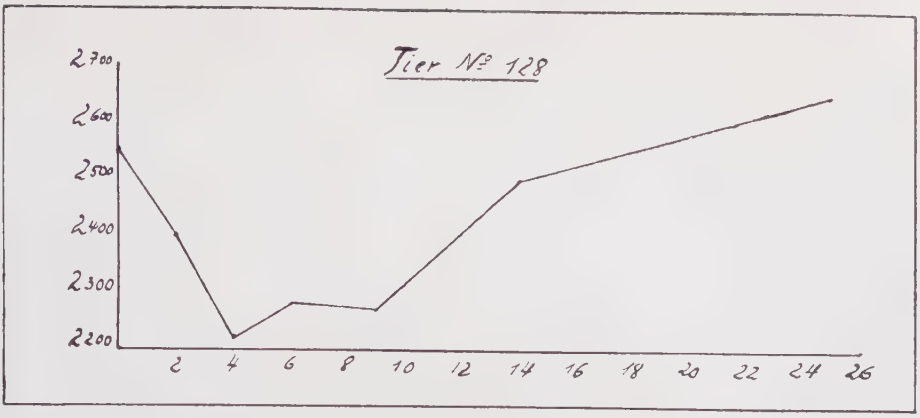
Literatur.

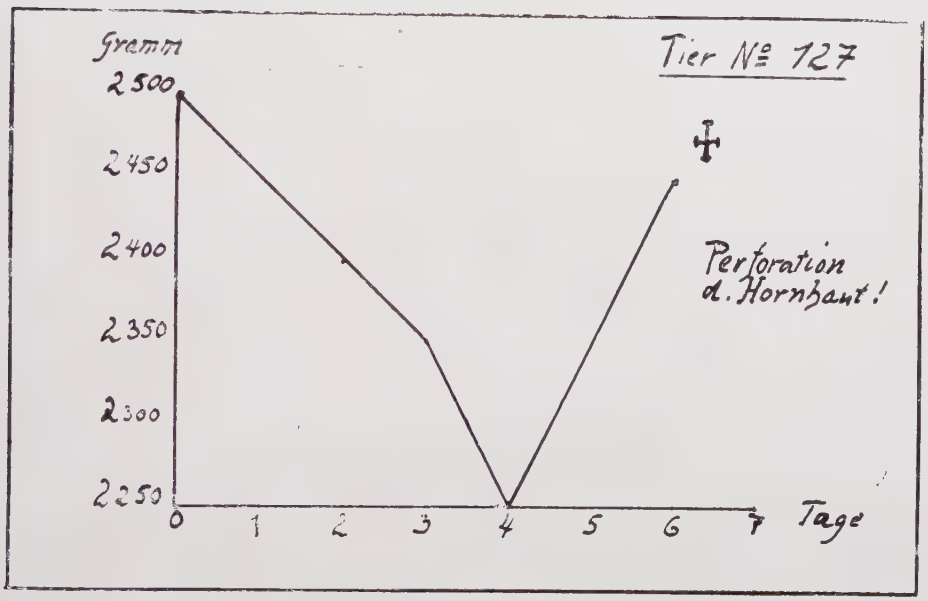
1. Büscher, Grün- u. Gelbkreuz. Hamburg 1932, Seite 111—113.
2. Derby, G. S., Ocular Manifestions following Exposure to Various Types of Poisonous Gases. Arch. of Ophthalm., Vol. XLIV.
3. Flury u. Wieland, Die pharmak. Wirkung des Dichlordiäthylsulfids. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med., Bd. 13, Bln. 1921, S. 367.
4. Flury u. Zernik, Schädliche Gase. Bln. 1931.
5. Hanslian u. Bergendorf, Der chem. Krieg. Bln. 1926.
6. Heitzmann, Die path.-anat. Veränderungen nach Vergiftungen mit Dichlordiäthylsulfid, unter Berücksichtigung der Tierversuche. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 13.
7. Heubner, Zur Pharmakologie der Reizstoffe. Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 107 (1925), S. 129—154.
8. Leber, Theodor, Die Entstehung der Entzündung und Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig 1891, S. 338—340.
9. Lewin, Ueber Aetzstoff und gewebsentzündende Mittel. Klin. Mtbl. f. Augenheilkunde 49, Bd. 1, S. 529.
10. Lustig, Allessandro, Effetti dei Gas di Guerra. Milano 1934.
11. Muntsch, Otto, Beiträge zur Behandlung der Hautschädigungen durch Dichlordiäthylsulfid. Inaugur. Diss. Würzburg 1926.
12. Muntsch, Otto, Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstofferkrankungen. Leipzig 1935.
13. Reed, C. I., The Minimum Concentration of Dichlorethylsulphide (Mustard Gas) effective for the eyes of man. The Journ. of Pharm. and Exp. Therp. Vol. XV, 1920 Baltimore, Maryland.
14. Roese, H. F., Kampfgaserkrankungen des Auges. Centr. f. d. ges. Oph'h., 28. Bd., H. 10.
15. V. Szilly, Atlas der Kriegsaugenheilkunde. Stuttgart 1918.
16. Warthin, Weller, Hermann, Ocular Lesions produced by Mustard-Gas. Journ. of Labor. and Clin. med. (Vol. IV), Nr. 1, Okt. 1918.
17. Warthin and Weller, Journal of Lab. and Clin. med. (Vol. III), Nr. 8, May 1918.
18. Wessely, In Flury und Wieland, Die Pharmak. Wirkung des Dichlordiäthylsulfids. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 13, S. 421—429.
19. Yoshimoto, Ueber experimentelle Säure- u. Laugenverätzung der Augen. Archiv f. Augenheilkunde 1928, Bd. 99, S .188 ff.
20. Soschestwenski, Pathologia i Terapija otrawlenija tschiwotnich woennmj otrawlijatschmi wetschestwami. Moskau, Staatsvlg. 1928.

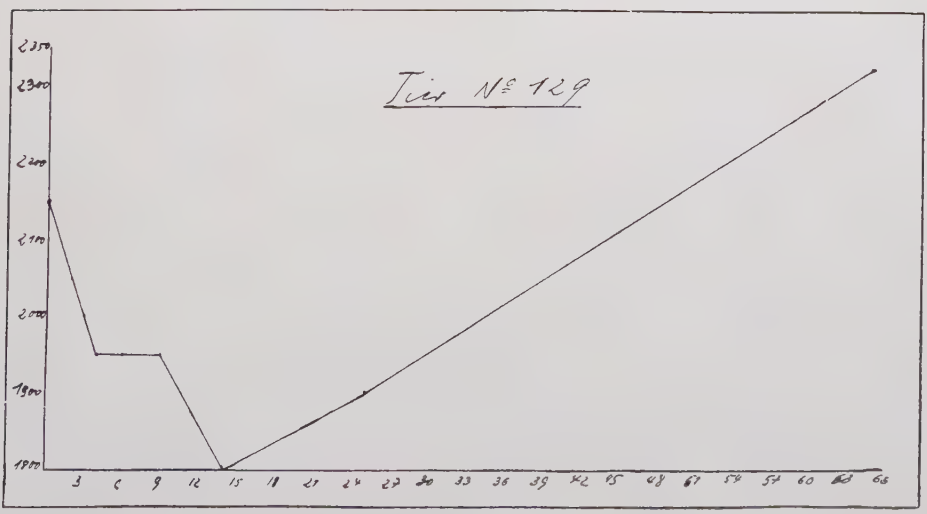
Weitere Literatur bei H. F. Roese, Nr. 14.

(1) Lidapparat nach 12 u. 18 Stunden (von innen!).

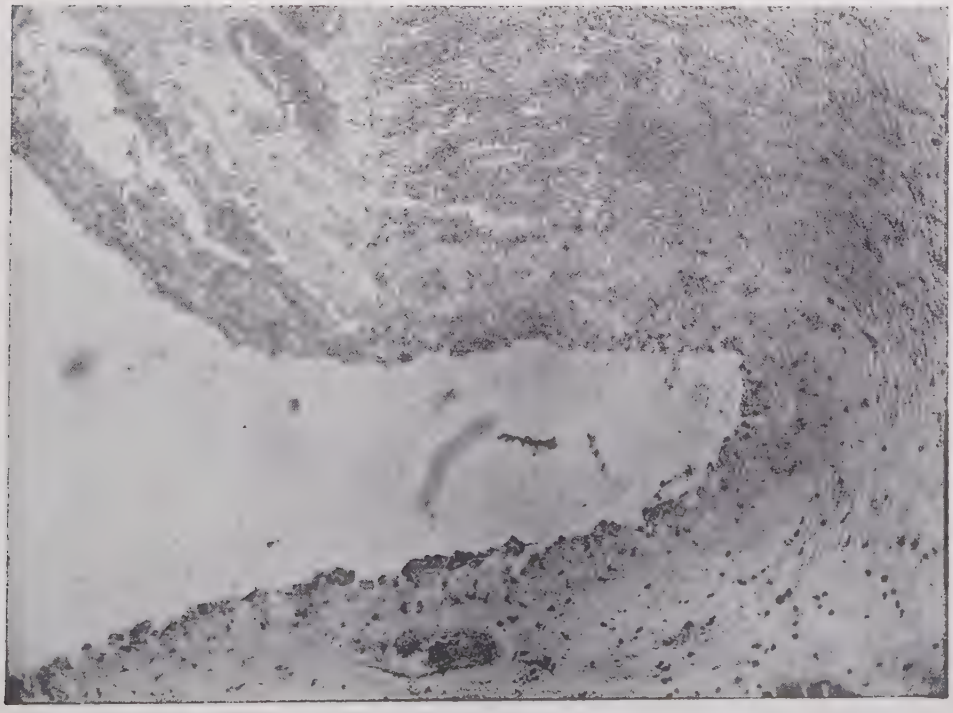
(2) Nach 100 Stunden. Lidspalte erweitert.


Tier № 128
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26


Gramm
Tier № 127
2500
2450
2400
2350
2300
2250
Perforation d. Hornhaut!
0 1 2 3 4 5 6 7
Tage

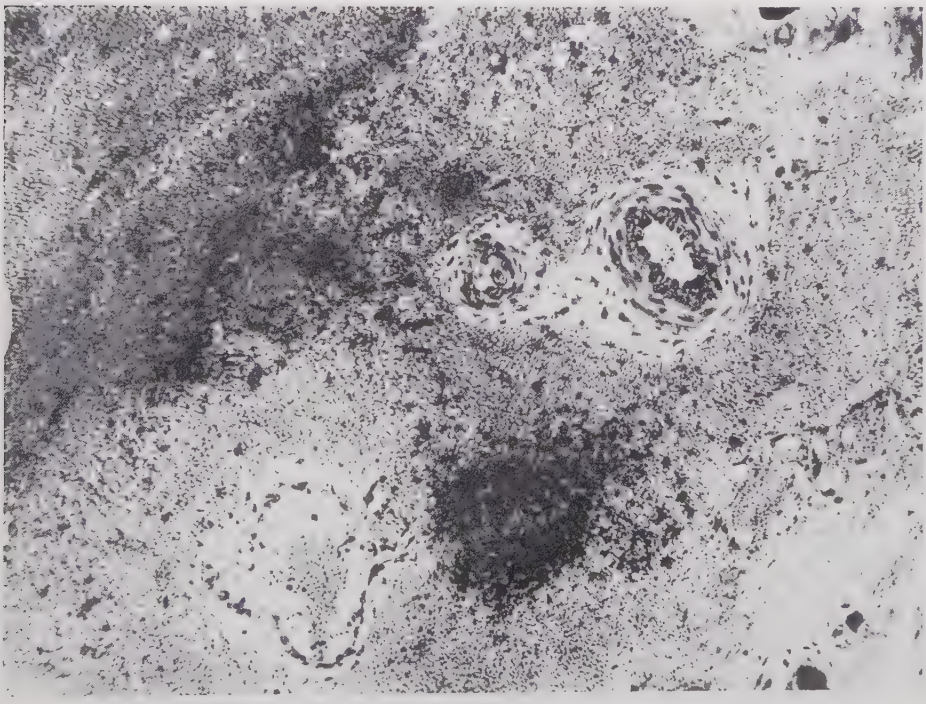

Tier № 129
2350
2300
2200
2100
2000
1900
1800
3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57 60 63 66

(3) Nach 8 Stunden. Bindehaut des Lides.



(4) Nach 11 Stunden.

(5) Nach 24 Stunden. Oberes Lid.

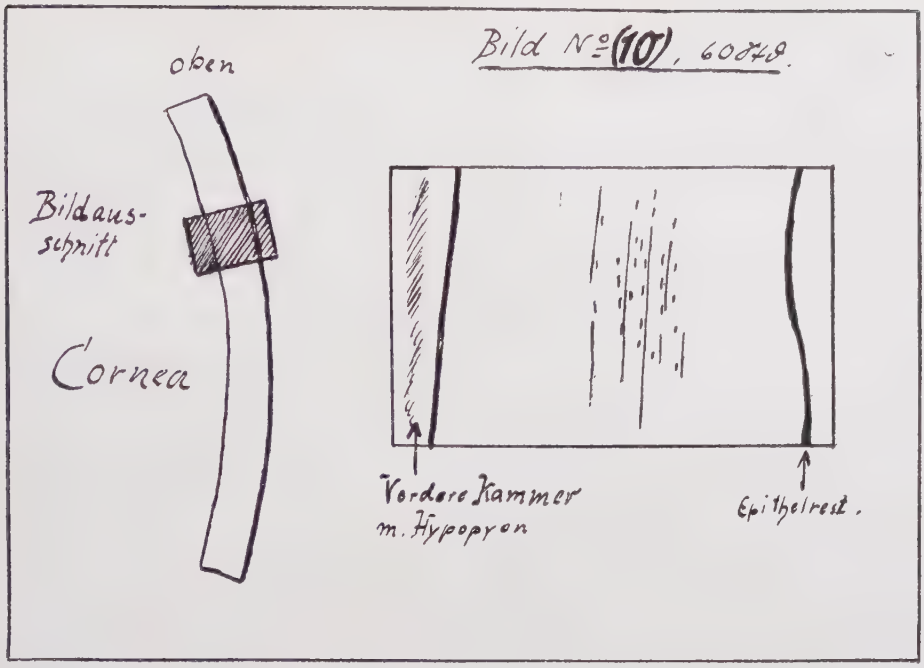


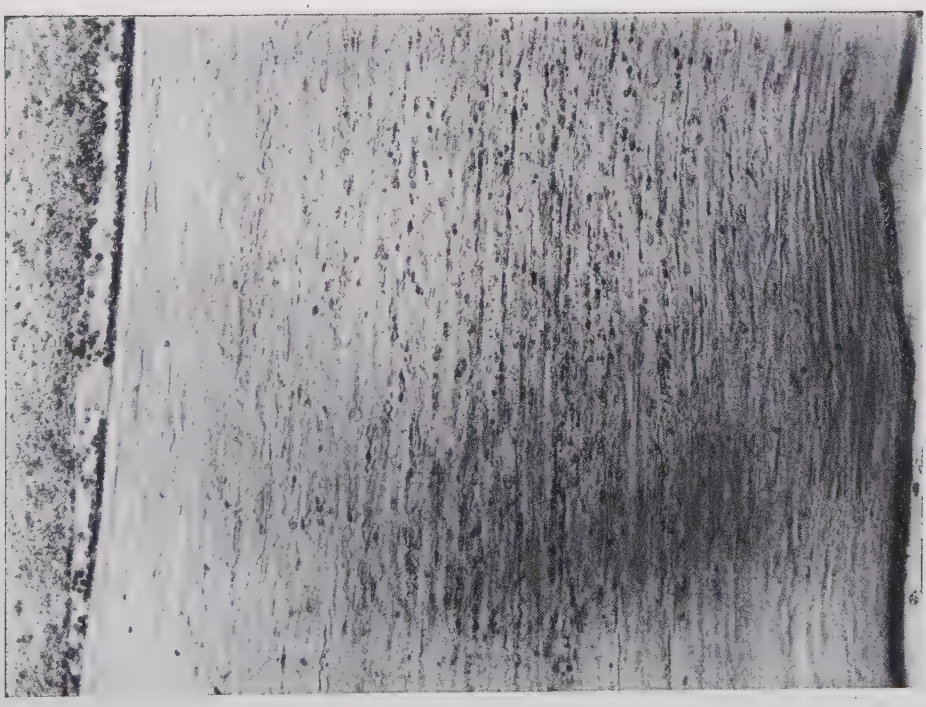
(6) Nach 30 Stunden. Oberes Lid.

(7) Nach 30 Stunden. Lidmuskel.

(8) Nach 18 Stunden Hornhautepithel.

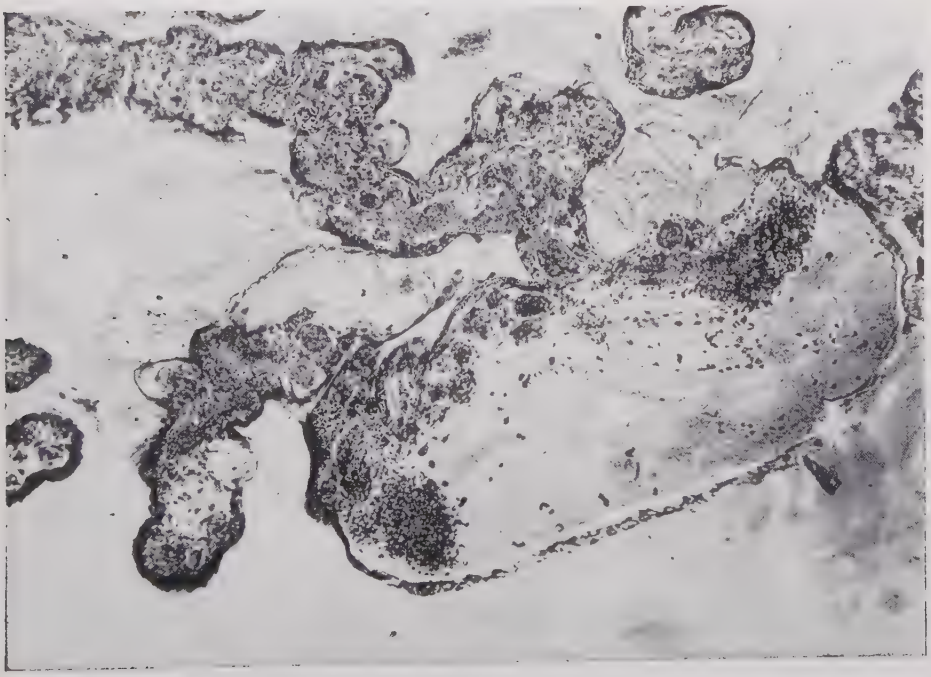
(9) Nach 18 Stunden Hornhautepithel.



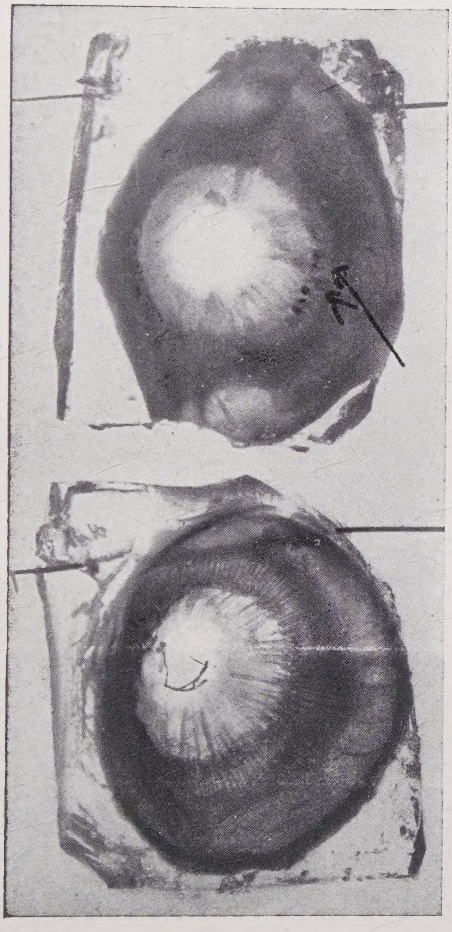


(10) Nach 60 Stunden. Hornhaut.

(11) Nach 18 Stunden. Ciliarfortsatz.



(12) Nach 20 Stunden. Ciliarfortsatz.



(13) Oben 27 Stu.

8 mg Lost

unten normal

Lebenslauf.

Geboren am 18. April 1912 zu Alsenz, Pfalz, als Sohn des Distriktstierarztes Dr. Alfred Arnold. Ich besuchte die Volksschule zu Alsenz vom 1. Mai 1918 bis zum 1. April 1922 und das humanistische Gymnasium Landau, Pfalz, vom 1. April 1922 bis zum März 1931. Nach Ablegung der Reifeprüfung bezog ich die Universität München zum Studium der Medizin, nach 4 Semestern die Universität Heidelberg, wo ich am Ende des SS. 1933 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im WS. 33/34 bezog ich die Universität Kiel. Am 1. April 1934 wurde ich als Fahnenjunker (im San.-Korps) in das Reichsheer eingestellt und erhielt in Tübingen meine Ausbildung mit der Waffe, wobei ich gleichzeitig an der Universität Tübingen Vorlesungen belegte. Am 1. Nov. 1934 wurde ich zur Militärärztlichen Akademie kommandiert und studierte an der Universität Berlin bis zur Ablegung der medizinischen Staatsprüfung am 28. September 1936.